

NOVEL GENETIC VARIANT OF 30-BP DELETION: A POLYMORPHISM OF LATENT MEMBRANE PROTEIN 1 FROM VIETNAMESE EPSTEIN BARR VIRUS-ASSOCIATED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA BIOPSIES

T.D. LAO, T.A.H. LE

Department of Pharmaceutical and Medical Biotechnology,
Faculty of Biotechnology, Ho Chi Minh City Open University,
Ho Chi Minh City, 700000, Vietnam

E-mail: thuan.ld@ou.edu.vn, thuy.lha@ou.edu.vn

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the most common cancer of in the areas of head and neck cancer, which gravitates toward Asia. NPC is tightly associated with the gene expression of Epstein Barr Virus (EBV). Among them, Latent membrane protein 1 (LMP-1) gene, and its 30-bp deleted variant have profound effects on many pathways of NPC pathogenesis leading to the tumorigenesis. The study of the 30-bp deleted variant was not performed in Vietnam, the high endemic NPC country. Therefore, the aim of the current study is to analyze the genetic characteristics of whether present a 30-bp deletion in NPC biopsy tumors is associated with EBV. Twenty biopsy NPC samples were collected from local patients, analyzed by PCR-sequencing and compared to the prototype B95-8 30-bp deletion variant. As the results, the 30-bp deletion polymorphism was recorded in 55.00% samples. The 30-bp deletion polymorphism yielded from nucleotide 168,285 to nucleotide 168,256, different from the prototype B95-8 and other previously reported sequences. Therefore, we termed as the new 30-bp deletion observed in the region of CDS LMP-1 gene. Three patterns of amino acid substitution/deletion observed in 30-bp deletion/no 30-bp deletion in LMP-1 C-cytoplasmic terminus were recorded. In conclusion, the new 30-bp deletion* variant, which was different from previously reported 30-bp deletion, as well as the pattern of amino acid substitution/deletion was investigated in the Vietnamese nasopharyngeal carcinoma biopsy samples.*

Key words: 30-bp deletion, LMP-1, nasopharyngeal carcinoma, polymorphism, C-cytoplasmic.

НОВИЙ ГЕНЕТИЧНИЙ ВАРІАНТ ДЕЛЕЦІЇ 30 П.Н.: ПОЛІМОРФІЗМ БІОПСІЇ НАЗОФАРИНГІАЛЬНОЇ КАРЦИНОМИ, ПОВ'ЯЗАНОЇ З ЛАТЕНТНОЮ МЕМБРАНОЮ БІЛКА 1 ВІРУСА ЕПШТЕЙНА-БАРРА

Назофарингіальна карцинома (НФК) — це найпоширеніший серед видів раку голови і шиї,

які поширюються Азією. НФК тісно пов'язана з генною експресією вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ). Ген латентної мембрани білку 1 (*LMP-1*) і його варіант з делецією 30 п.н. мають значний вплив на багато шляхів патогенезу НФК, що призводять до онкогенезу. У В'єтнамі, країні з високим рівнем ендемії НФК, не проводилися дослідження варіанту з делецією 30 п.н. Таким чином, мета цього дослідження полягала у проведенні аналізу генетичних характеристик асоціації між делецією 30 п.н. у біопсії пухлин НФК і ВЕБ. Було отримано двадцять зразків біопсії НФК від місцевих пацієнтів, проаналізовано за допомогою ПЛР-секвенування і порівняно з прототипним варіантом делеції 30 п.н. B95-8. Внаслідок цього було зареєстровано поліморфізм делеції 30 п.н. у 55,00 % зразків. Поліморфізм делеції 30 п.н. було отримано від нуклеотиду 168,285 до нуклеотиду 168,256, що відрізнялися від прототипного B95-8 та інших послідовностей, про які повідомлялося раніше. Отже, ми це назвали новою делецією 30 п.н., виявленою у регіоні гену CDS *LMP-1*. Було зареєстровано три схеми заміни/делеції амінокислот, які спостерігалися у делеції 30 п.н./відсутності делеції 30 п.н. у С-цитоплазматичному кінці *LMP-1*. Новий варіант делеції 30 п.н.*, відмінний від попередньо повідомленої делеції 30 п.н., а також схема заміни/делеції амінокислот досліджували у зразках біопсії назофарингіальної карциноми у В'єтнамі.

Ключові слова: делеція 30 п.н., LMP-1, назофарингіальна карцинома, поліморфізм, С-цитоплазматичний.

REFERENCES

- Chen YP, Chan ATC, Le QT et al (2019) Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 394:64–80.
- Cheung ST, Leung SF, Lo KW, et al (1998) Specific latent membrane protein 1 gene sequences in type 1 and type 2 Epstein-Barr virus from nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int J Cancer* 76:399–406. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980504\)76:3<399::aid-ijc18>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980504)76:3<399::aid-ijc18>3.0.co;2-6).
- da Costa VG, Marques-Silva AC, Moreli ML (2015) The Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP1) 30-bp deletion and XhoI-polymorphism in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Syst Rev* 4:46. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0037-z>.
- Eliopoulos AG, Young LS (2001) LMP1 structure and signal transduction. *Semin Cancer Biol* 11:435–444. <https://doi.org/10.1006/scbi.2001.0410>.
- Hadhri-Guiga B, Khabir AM, Mokdad-Gargouri R et al (2006) Various 30 and 69 bp deletion variants of the Epstein-Barr virus LMP1 may arise by homologous

- recombination in nasopharyngeal carcinoma of Tunisian patients. *Virus Res* 115:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2005.07.002>.
- Hahn P, Novikova E, Scherback L, et al (2001) The LMP1 gene isolated from Russian nasopharyngeal carcinoma has no 30-bp deletion. *Int J cancer* 91: 815–821. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<::aid-ijc1122>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1122>3.0.co;2-w).
- Kim LH, Peh SC, Poppema S (2003) Dual variant of Epstein-Barr virus in Hodgkin/Reed-Sternberg cells: Single-cell PCR study on latent membrane protein-1 gene. *Int J Cancer* 107:250–255. <https://doi.org/10.1002/ijc.11395>.
- Knecht H, Bachmann E, Brousset P et al (1993) Deletions within the LMP1 oncogene of Epstein-Barr virus are clustered in Hodgkin's disease and identical to those observed in nasopharyngeal carcinoma. *Blood* 82:2937–2942.
- Lao DT, Le TAH (2020) Epidemiology, incidence and mortality of nasopharynx cancer in Southeast Asia: an update report. *Adv Life Sci* 7:86–90.
- Li S, Chang Y, Liu S (1996) Effect of a 10-amino acid deletion on the oncogenic activity of latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus. *Oncogene* 12:2129–2135.
- Nurhantari Y, Emoto N, Rahayu P et al (2003) Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia has a low prevalence of the 30-base pair deletion of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 34:98–105.
- Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R et al (1995) Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 333:693–698. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509143331103>.
- Raab-Traub N (2002) Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Bio* 12:431–441. <https://doi.org/10.1016/s1044579x0200086x>.
- Rowe DT (1999) Epstein-Barr virus immortalization and latency. *Front Biosci* 4:D346–71. <https://doi.org/10.2741/rowe>.
- See H, Yap Y, Yip W et al (2008) Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP-1) 30-bp deletion and Xho I-loss is associated with type III nasopharyngeal carcinoma in Malaysia. *World J Surg Oncol* 6:18. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-6-18>.
- Senyuta N, Yakovleva L, Goncharova E et al (2014) Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma and other oral cavity tumors in Russia. *J Med Virol* 86:290–300. <https://doi.org/10.1002/jmv.23729>.
- Shair KHY, Reddy A, Cooper VS (2018). New Insights from Elucidating the Role of LMP1 in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers (Basel)* 10:86. <https://doi.org/10.3390/cancers10040086>.
- Tang YL, Lu JH, Cao L et al (2008) Genetic variations of EBV-LMP1 from nasopharyngeal carcinoma biopsies: potential loss of T cell epitopes. *Brazilian J Med Biol Res* 41:110–116. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008000200006>.
- Tao Q, Ambinder R, Swinnen L (1998) Epstein-Barr virus (EBV) variant with a 30-bp deletion at the carboxyl terminus (amino acids 346–355) of latent membrane protein-1 (LMP1) gene is able to transform cells and evade immune surveillance. *Am J Pathol* 152:1398–1399.
- Zhang XS, Song KH, Mai HQ, et al (2002) The 30-bp deletion variant: A polymorphism of latent membrane protein 1 prevalent in endemic and non-endemic areas of nasopharyngeal carcinomas in China. *Cancer Lett* 176:65–73. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(01\)00733-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(01)00733-9).
- Zhang Z, Yu X, Zhou Z et al (2019) LMP1-positive extracellular vesicles promote radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells through P38 MAPK signaling. *Cancer Med* 8:6082–6094. <https://doi.org/10.1002/cam4.2506>.

Received June 11, 2021

Received August 17, 2021

Accepted September 18, 2022